

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



AUSGEGEBEN AM
9. MAI 1957

DEUTSCHES PATENTAMT

PATENTSCHRIFT

Nr. 963 424

KLASSE 120 GRUPPE 25

INTERNAT. KLASSE C 07 c; d

T 10011 IV b/120

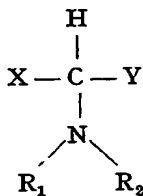
Dipl.-Chem. Dr. Ernst Seeger, Biberach/Riß,
und Dipl.-Chem. Dr. August Kottler, Biberach/Riß
sind als Erfinder genannt worden

Dr. Karl Thomae Gesellschaft mit beschränkter Haftung,
Biberach/Riß

Verfahren zur Herstellung von therapeutisch wirksamen tertiären Aminen

Patentiert im Gebiet der Bundesrepublik Deutschland vom 24. September 1954 an
Patentanmeldung bekanntgemacht am 22. November 1956
Patenterteilung bekanntgemacht am 25. April 1957

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung tertiärer Amine der allgemeinen Formel



In dieser Formel bedeutet X einen 2, 5-Endomethylen-cyclohexen-(3)-yl-(1)-, Cyclohexyl-, Cyclohexenyl-,

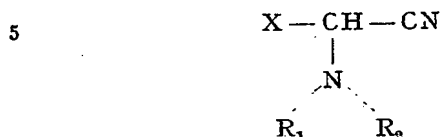
4-Oxy-3-methoxyphenyl-, 3, 4-Dimethoxyphenyl-, Naphthyl-, Anthranyl-, Furyl-, Thienyl- oder einen 5, 6-Dihydropyranylrest.

R₁ und R₂ können Alkyl-, Oxyalkyl-, Cycloalkyl-, Aryl-, Aralkylreste bedeuten und gleich oder verschieden sein oder auch zusammen mit dem Stickstoffatom einen gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom enthaltenden heterocyclischen Ring, z. B. den Pyrrolidin-, Piperidin- oder Morphinring, bilden.

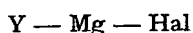
Y hat die Bedeutung eines Aryl- oder Aralkylrestes, wobei diese Reste auch substituiert sein können, oder eines Alkyl- oder Cycloalkylrestes.

709 513/351

Die Darstellung der neuen tertiären Amine erfolgt durch Umsetzung von α -tertiären Aminoacetonitrilen der Formel



mit Organomagnesiumhalogeniden der Formel



wobei X, R₁, R₂ und Y die oben angegebene Bedeutung besitzen, in geeigneten Lösungsmitteln, wie Äther, Benzol oder Benzol-Tetrahydrofuran.

Die Umsetzung kann bei mäßig erhöhter Temperatur, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels unter Rückfluß durchgeführt werden. Gegebenenfalls können die entstandenen Verbindungen in an sich bekannter Weise in quaternäre Ammoniumverbindungen übergeführt werden.

Die Einwirkung einiger Grignardreagenzien auf Alkylaminoacetonitrile sowie auf einige Phenylaminoacetonitrile ist von Bruylants (Bull. Acad. Roy. Belgique, Bd. 10 [1924], S. 126 bis 140) und Christiaen (Bull. Soc. Chim. Belgique, Bd. 33 [1924], S. 483 bis 490) sowie Stevens und Mitarbeitern (J. Chem. Soc. [London], 1931, S. 2568) beschrieben worden. In neuerer Zeit haben Goodson und Christopher (J. Am. Chem. Soc., Bd. 72 [1950], S. 358) Benzylmagnesiumchlorid mit Phenylaminoacetonitrilen zu Diphenyläthylaminen umgesetzt.

Ferner ist in der deutschen Patentschrift 764 598 die Herstellung von Derivaten des 1-Oxyphenyl-3-aminobutans durch Umsetzung von Halogenverbindungen mit Aminen oder von Oxybenzyl- bzw. Oxybenzalaceton mit Aminen und Hydrierung der Kondensationsprodukte beschrieben worden. Die deutsche Patentschrift 930 562 betrifft die Herstellung tertiärer Amine, welche einen über eine Alkylenbrücke gebundenen Aminorest besitzen und durch Umsetzung von Aminoalkylhalogeniden mit Nitrilen mittels Natriumamid erhalten werden. Auch eine Anzahl von Furfurylaminen (Dunlop-Peters, The Furans, 1953, S. 235 bis 248), bei denen das dem Furanring benachbarte Kohlenstoffatom nur mit Wasserstoff und einem basischen Rest substituiert ist, sind bekanntgeworden.

Die Herstellung von tertiären Aminen, wie sie gemäß der vorliegenden Erfindung erhalten werden, ist jedoch noch nicht beschrieben worden.

Unter den erfindungsgemäß hergestellten neuen Verbindungen befinden sich wertvolle, stark wirksame Spasmolytika, welche den durch Bariumchlorid verursachten Krampf der glatten Muskulatur bei Anwendung von geringeren Dosen als den bei Papaverin erforderlichen aufzuheben vermögen und ferner den Cardiospasmus des Kaninchens zu lösen imstande sind. Weiterhin besitzen die neuen Substanzen aus-

geprägte nikotinolytische Eigenschaften sowie parasympathikolytische Wirkungen an dem mit Acetylcholin kontrahierten Darm. Ein Teil der Substanzen wirkt stark analgetisch sowie teils blutdrucksteigernd, teils blutdrucksenkend.

So zeigte beispielsweise das 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-dimethylamino-4-phenylbutanhydrochlorid (5 mg/kg i.v.) bei der Durchströmung des Bauchraumes des lebenden Kaninchens mit 0,01%iger Bariumchloridlösung nach Brock und Mitarbeitern (Arch. exp. Path. u. Pharm., Bd. 215 [1952], S. 492) und Registrierung der Darmbewegung nach Straub eine spasmolytische Wirkung, welche derjenigen von Papaverin in gleicher Konzentration entsprach, jedoch doppelt solange anhielt. Auch bei dem mittels Bariumchlorid hervorgerufenen Spasmus des Rattenuterus in situ wirkte die Verbindung um 50% stärker als Papaverin. Die coronarerweiternde Wirkung, welche mittels der Bubbleflow-Methode (Eckenhoff und Mitarbeiter, Am. J. Physiol., Bd. 148 [1947], S. 582) am Hund gemessen wurde, und die blutdrucksenkende Wirkung an der Katze waren ebenfalls um 25% größer als die des Papaverins in gleicher Dosierung. Die Substanz zeichnet sich außerdem durch eine niedrige Toxizität (LD₅₀ 500 mg/kg per os, 320 mg/kg s. c. bei der Ratte) aus und hat gegenüber Papaverin und einigen anderen papaverinartig wirkenden Spasmolytika den Vorzug der leichten Wasserlöslichkeit und guten lokalen Verträglichkeit auch bei parenteraler Anwendung beim Menschen.

Das 1-Cyclohexyl-1-piperidino-4-phenylbutanhydrochlorid beispielsweise bewirkte mit 4 mg/kg i. p. am Uterus des Meerschweinchens sowohl die Stillstellung der Spontanmotilität als auch eine starke Erschlaffung. Ebenso wurden bei der intakten Harnblase derselben Tierart die durch Mestinon hervorgerufenen Spontanbewegungen gehemmt. Vergleichsweise ließ Atropin in der Dosierung, welche eine Hemmung der Blasen-tätigkeit bewirkte, den Uterus unbeeinflusst. Auch andere atropinähnlich wirksame Substanzen beeinflussten trotz der Wirkung auf die Blase den Uterus verhältnismäßig wenig: So war bei einer Dosierung von 4 mg/kg Phenylcyclohexyloxyessigsäure- β -diäthylaminoäthylesterbrommethylenat nur eine schwache Wirkung am Uterus festzustellen. Papaverin war selbst bei 30 mg/kg praktisch unwirksam; ebenso blieb α -[N-(β -Diäthylaminoäthyl)]-aminophenyllessigsäureisoamylester mit 30 mg/kg hierbei ohne Wirkung. Ferner wurde durch 2 mg/kg (i. v.) 1-Cyclohexyl-1-piperidino-4-phenylbutanhydrochlorid der experimentell erzeugte Cardiospasmus des Kaninchens aufgehoben. Die Toxizität der Substanz ist gering, die LD₅₀ s. c. liegt bei über 2 g/kg. Eine ganz ähnliche Wirkung zeigten beispielsweise auch 1-[2,5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl-(1)]-1-dimethylamino-4-phenylbutan und 1-Cyclohexyl-1-pyrrolidino-4-phenylbutan.

Eine dem Papaverin überlegene spasmolytische Wirkung gegenüber dem durch Bariumchlorid am Meerschweinchencolon erzeugten Spasmus wurde ferner bei einer großen Zahl der erfindungsgemäß erhaltenen Verbindungen beobachtet. Beispielsweise wurden folgende Werte ermittelt:

	Substanz (als Hydrochlorid)	Spasmolytische Wirkung
	1-[Thienyl-(2)]-1-dimethylamino-4-phenylbutan	2,0
5	1-[2, 5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl-(1)]-1-pyrrolidino-3-phenylpropan	1,5
10	1-(3, 4-Dimethoxyphenyl)-1-piperidino-4-phenylbutan	1,5
	1-[Cyclohexen-(1)-yl-(1)]-1-piperidino-4-phenylbutan	2,0
	1-Cyclohexyl-1-pyrrolidino-3-methyl-3-phenylpropan	2,0
15	1-Cyclohexyl-1-piperidino-5-phenylpentan	2,5
	1-(4-Oxy-3-methoxyphenyl)-1-piperidino-octan	1,5
20	1-[Furyl-(2)]-1-dimethylamino-4-phenylbutan	1,2
	1-(4-Oxy-3-methoxyphenyl)-1-piperidino-5-phenylpentan	1,5
25	1-[Cyclohexen-(3)-yl-(1)]-1-diäthylamino-4-phenylbutan	2,5
	Papaverin	1,0

30 Zum Vergleich wurden auf dieselbe Art folgende aus der Literatur bekannte strukturähnliche Verbindungen auf ihre bislang nicht bekannte spasmolytische Wirkung geprüft:

	Substanz (als Hydrochlorid)	Spasmolytische Wirkung
35	1-Phenyl-1-dimethylaminopropan ...	0,2
	1-(4-Methylphenyl)-1-piperidino-2-phenyläthan	0,5
40	1-Phenyl-2-dimethylaminopropan ...	0,1
	1-(4-Oxyphenyl)-1-piperidino-2-phenyläthan	0,5
	1-Phenyl-1-dimethylamino-2-phenyläthan	0,75
45	Diphenyldimethylaminomethan	1,0

50 Aus dieser Aufstellung geht hervor, daß im Gegensatz zu den erfindungsgemäßen Verbindungen keine der bekannten Substanzen die spasmolytische Wirkung des Papaverins übertraf. Die beiden letztgenannten, am isolierten Darm verhältnismäßig gut spasmolytisch wirksamen Verbindungen 1-Phenyl-1-dimethylamino-2-phenyläthan und Diphenyldimethylaminomethan wirkten jedoch weder gefäßerweiternd noch blutdrucksenkend, so daß wesentliche therapeutische Wirkungen des Papaverins nicht gegeben sind.

55 Weiterhin besitzt eine Reihe der erfindungsgemäß erhältlichen tertiären Amine ausgezeichnete analeptische Eigenschaften; beispielsweise vermag 1-(3-Methoxy-4-oxyphenyl)-1-dimethylamino-2-methylpropanhydrochlorid nach parenteraler Verabreichung von 60 Dosen über 1 mg/kg, optimal bei 5 bis 10 mg/kg,

die durch Morphin (6 mg/kg i. v.) eingeschränkte Atmung des Kaninchens durchschnittlich um 200% 65 zu steigern, ohne Krämpfe zu verursachen. Nikotinsäurediäthylamid dagegen zeigte selbst bei 20 bis 25 mg/kg keine nennenswerte Wirkung auf die Atmung, hingegen wurden sehr lang dauernde Krämpfe beobachtet. Demgegenüber liegt die krampfmachende 70 Dosis der obigen Substanz erst bei 200 bis 250 mg/kg (s. c. bei Ratten), wodurch sich eine sehr günstige therapeutische Breite ergibt.

Einige der Verbindungen wirken blutdruckerhöhend; so vermögen beispielsweise 2 mg/kg (4-Oxy-3-methoxyphenyl)-piperidinophenylmethan, i. v. verabreicht, 75 beim Hund den Blutdruck um mehr als 20 mm zu steigern, während 3 mg/kg [2, 5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl-(1)]-pyrrolidinophenylmethan i. v. bei der Katze eine Blutdrucksteigerung um 80 mm hervor- 80 rufen.

Eine Anzahl der erfindungsgemäßen Verbindungen wirkte analgetisch; so wurden beispielsweise nach der Methode von Reinhard de Beer (s. Burn. Biological Standardization, Oxford Univ. Press, 2nd Ed., S. 316) 85 durch elektrische Reizung des Mäuseschwanzes folgende Ergebnisse erhalten:

Substanz (als Hydrochlorid)	Dosis s. c. mg/kg	Erhöhung der Reizschwelle in %	
1-Cyclohexyl-1-dimethylamino-2-phenyläthan	50	200	95
1-Cyclohexyl-1-dimethylamino-4-phenylbutan	50	240	
Cyclohexyldimethylamino-(4-methylphenyl)-methan..	10	80	100
1-[2, 5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl-(1)]-1-dimethylamino-2-phenyläthan	50	257	

Demgegenüber ergaben sich für aus der Literatur 105 bekannte Verbindungen bei der in derselben Weise vorgenommenen Prüfung auf analgetische Wirkung nachstehende Werte:

Substanz (als Hydrochlorid)	Dosis s. c. mg/kg	Erhöhung der Reizschwelle in %	
1-Phenyl-1-piperidino-2-phenyläthan	20	0	115
1-Phenyl-1-diäthylamino-2-phenyläthan	20	30	
1-(4-Methoxyphenyl)-1-piperidino-2-phenyläthan	20	47	120
1-(4-Methylphenyl)-1-piperidino-2-phenyläthan	20	0	

Die erfindungsgemäß herstellbaren Substanzen sind damit bekannten strukturähnlichen Verbindungen 125 überlegen.

Die Herstellung der erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen soll an Hand der nachstehenden Beispiele näher erläutert werden.

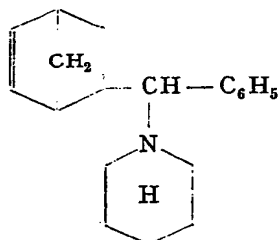
5

Beispiel 1

[2, 5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl-(1)]-N-piperidyl-phenylmethan

10

15



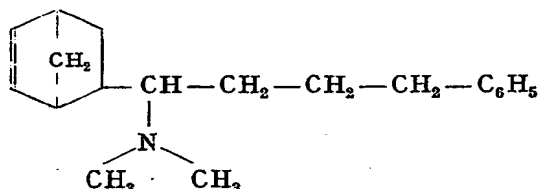
Zu dem in üblicher Weise aus 4,6 g Magnesiumspänen und 31,4 g Brombenzol in absolutem Äther bereiteten Grignardreagenz werden 16,2 g [2, 5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl]-piperidyl-(1)-acetonitril, in 30 ccm absolutem Äther gelöst, zutropft. Nach beendeter Zugabe erhitzt man das Gemisch 3 Stunden unter Rückfluß, kühlt es dann und zersetzt das Reaktionsprodukt mit Eis und 12%iger Salzsäure. Die ätherische Schicht wird dann abgetrennt und verworfen. Zu der wäßrigen Lösung gibt man etwas Ammoniumchlorid und dann konzentriertes Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion. Das abgeschiedene Öl nimmt man in Äther auf, trocknet die Lösung über Natriumsulfat und verjagt den Äther. Nach der Destillation im Vakuum erhält man 14 g eines leicht gelblichen Öles vom Kp._{0,2} = 121°. Mittels ätherischer Salzsäure kann die freie Base in ihr farbloses Hydrochlorid vom F. = 223° übergeführt werden. Wird in der hergestellten Grignardlösung der Äther verdampft und dann die weitere Umsetzung in Benzol-Tetrahydrofuran (2:1) durchgeführt, so erhält man dasselbe Ergebnis.

Beispiel 2

1-[2, 5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl-(1)]-1-dimethylamino-4-phenylbutan

45

50

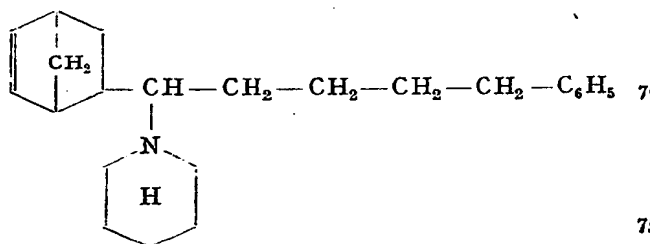


Zu der aus 4,6 g Magnesiumspänen und 39,8 g γ -Phenylpropylbromid in absolutem Äther hergestellten Grignardverbindung läßt man 13,2 g [2, 5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl]-dimethylaminoacetonitril, in 30 ccm Äther gelöst, zutropfen, erhitzt die Lösung 3 Stunden und arbeitet die Reaktionslösung, wie im Beispiel 1 beschrieben, auf. Man erhält 15 g der freien Base vom Kp._{0,15} = 138° als farbloses Öl. Das Hydrochlorid ist eine farblose Substanz vom F. = 153°.

Beispiel 3

1-[2, 5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl-(1)]-1-N-piperidyl-5-phenylpentan

6



7

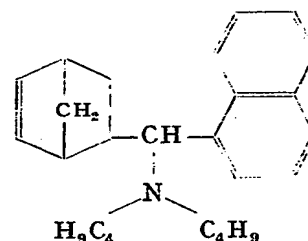
Die Grignardlösung aus 1,2 g Magnesiumspänen und 8,5 g δ -Phenylbutylchlorid in Äther wird mit 3,6 g [2, 5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl]-N-piperidylacetonitril, wie im Beispiel 1 angegeben, umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält 3,5 g 1-[2, 5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl]-1-piperidyl-(1')-5-phenylpentan als gelbliches Öl vom Kp._{0,7} = 198 bis 200°.

Beispiel 4

8

[2, 5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl-(1)]-dibutylamino- α -naphthylmethan

9



95

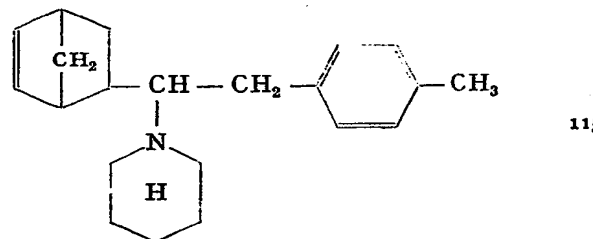
Man bereitet aus 4,6 g Magnesium und 41,4 g α -Bromnaphthalin eine Grignardlösung in Äther und setzt diese mit 19,5 g [2, 5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl]-dibutylaminoacetonitril, wie im Beispiel 1 geschildert, um. Man erhält die Base als gelbes, zähes Öl vom Kp._{0,3} = 180°. Ausbeute 17 g.

105

Beispiel 5

1-[2, 5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl-(1)]-1-N-piperidyl-2-(4''-methylphenyl)-äthan

110



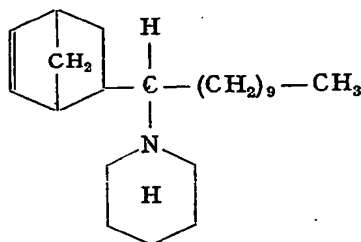
115

Zu der Grignardverbindung aus 2,3 g Magnesium und 18,5 g p-Xylolbromid in Äther gibt man 8,3 g [2, 5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl]-N-piperidylacetonitril und arbeitet in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise. Man erhält 9 g des Amins vom Kp._{0,5} = 151 bis 152°. Das Hydrochlorid schmilzt bei 195°.

120

Beispiel 6

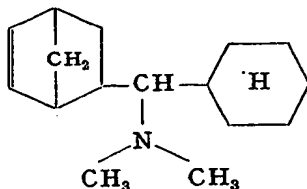
1-[2, 5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl-(1)]-1-N-piperidylundekan



Aus 4,6 g Magnesium und 44,2 g n-Decylbromid
bereitet man eine ätherische Grignardlösung, welche,
wie im Beispiel 1 angegeben, mit 16,2 g [2, 5-Endo-
methylencyclohexen-(3)-yl]-piperidyl-(1')-acetonitril
umgesetzt wird. Ausbeute 24 g eines farblosen Öles
vom Kp._{0,2} = 163°.

Beispiel 7

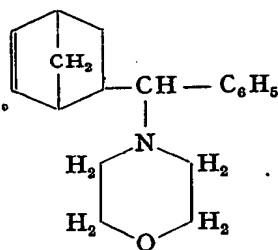
[2, 5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl-(1)]-
dimethylaminocyclohexylmethan



Die ätherische Grignardlösung aus 4,6 g Magnesium
und 23,6 g Cyclohexylchlorid wird mit 8,8 g [2, 5-Endo-
methylencyclohexen-(3)-yl]-dimethylaminoacetonitril
wie im Beispiel 1 umgesetzt. Man erhält 7,5 g des
Amins vom Kp._{0,5} = 63° als farblose Flüssigkeit.

Beispiel 8

[2, 5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl-(1)]-N-morpho-
linylphenylmethan

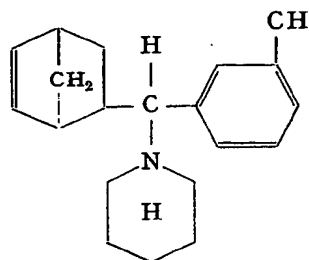


Die aus 2,3 g Magnesium und 15,7 g Brombenzol
bereitete ätherische Grignardlösung wird vom Äther
befreit, mit 50 ccm absolutem Benzol versetzt und
6 Stunden mit einer Lösung von 8,2 g [2, 5-Endo-
methylencyclohexen-(3)-yl]-N-morpholinylacetonitril
in 20 ccm Benzol, welches langsam zugegeben wird,
unter Rückfluß erhitzt. Nach dieser Zeit wird der
Ansatz durch Zugabe von Eis und verdünnter Salz-
säure zersetzt. Die Benzolschicht wird dann abgetrennt
und verworfen. Die salzsaure, wäßrige Schicht wird
mit etwas Ammoniumchlorid versetzt, durch Zugabe

von Ammoniak alkalisch gemacht und dreimal ausge-
äthert. Die vereinigten Ätherlösungen werden mit
Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verjagen des
Äthers destilliert man den Rückstand im Vakuum.
Man erhält 7 g des Amins als gelbliches Öl vom
Kp._{0,2} = 146 bis 147°.

Beispiel 9

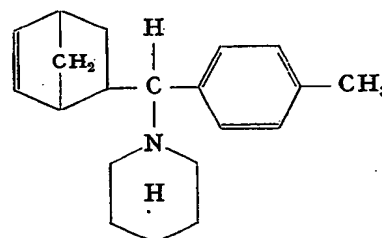
[2, 5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl-(1)]-N-piperidyl-
(3'-methylphenyl)-methan



Eine aus 2,3 g Magnesium und 17 g m-Bromtoluol
hergestellte ätherische Grignardlösung wird, wie im
Beispiel 1 angegeben, mit 8,1 g [2, 5-Endomethyl-
encyclohexen-(3)-yl]-N-piperidylacetonitril umgesetzt.
Man erhält die Base als zähflüssiges, farbloses Öl vom
Kp._{0,2} = 138°. Ausbeute 8 g.

Beispiel 10

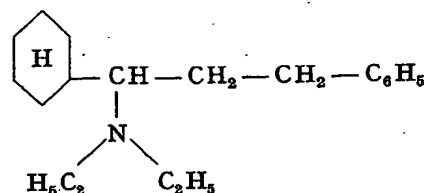
[2, 5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl-(1)]-N-piperidyl-
(4'-methylphenyl)-methan



Man arbeitet, wie im vorstehenden Beispiel beschrie-
ben, unter Verwendung von p-Bromtoluol an Stelle
von m-Bromtoluol und erhält 8 g des Amins vom
Kp._{0,1} = 141°. F. = 70 bis 71°.

Beispiel 11

1-Cyclohexyl-1-diäthylamino-3-phenylpropan



7,3 g Cyclohexyldiäthylaminoacetonitril setzt man
in einer ätherischen Lösung mit der Grignardverbin-

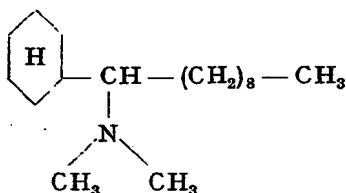
6
 10
 15
 20
 25
 dung aus 2,3 g Magnesium und 18,5 g Phenyläthylbromid um und arbeitet das Reaktionsgemisch, wie im Beispiel 1 angegeben, auf. Man erhält 7 g des Amins vom $Kp_{0,8} = 142^\circ$ als eine farblose Flüssigkeit. Das Hydrochlorid schmilzt bei 141 bis 142° .

Beispiel 12

1-Cyclohexyl-1-dimethylaminodekan

10

15



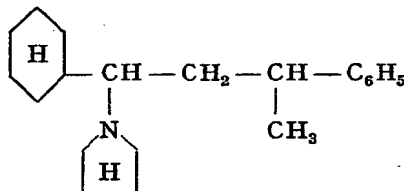
Wie im Beispiel 1 beschrieben, werden aus der Grignardverbindung von 2,3 g Magnesium und 20,7 g n-Nonylbromid und Zugabe von 6,2 g Cyclohexyldimethylaminoacetonitril 8 g der Base vom $Kp_{0,3} = 137^\circ$ als farblose Flüssigkeit gewonnen, deren Hydrochlorid bei 157 bis 158° schmilzt.

Beispiel 13

1-Cyclohexyl-1-N-pyrrolidyl-3-methyl-3-phenylpropan

30

35



40

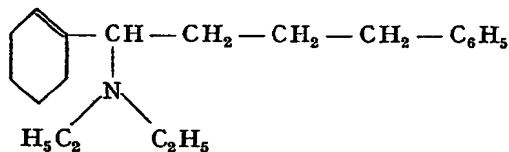
Man verfährt wie im Beispiel 1 und erhält aus 7,2 g Cyclohexyl-N-pyrrolidylacetonitril und der Grignardlösung von 2,3 g Magnesium mit 19,9 g β -Bromisopropylbenzol 7 g Amin vom $Kp_{0,4} = 150^\circ$, dessen farbloses Hydrochlorid bei 150 bis 151° schmilzt.

Beispiel 14

1-Cyclohexen-(1'-yl)-1-diäthylamino-4-phenylbutan

50

55



60
 Durch Umsetzung von 7,2 g Cyclohexen-(1'-yl)-diäthylaminoacetonitril mit der Grignardverbindung aus 2,3 g Magnesium und 19,9 g Phenylpropylbromid wie im Beispiel 1 erhält man 6,5 g Amin als Öl vom $Kp_{0,6} = 157$ bis 158° .

Beispiel 15

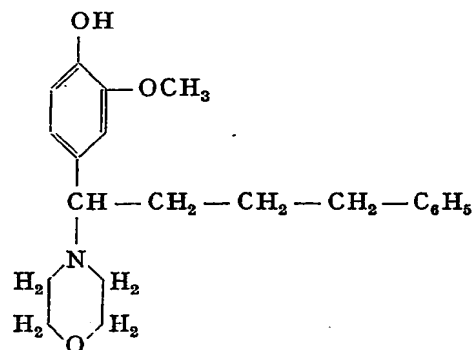
1-(4-Oxy-3-methoxyphenyl)-1-N-morpholinyl-4-phenylbutan

6

70

75

80



Man bereitet aus 2,3 g Magnesiumspänen und 19,9 g Phenylpropylbromid in 30 ccm absolutem Äther in üblicher Weise eine Grignardlösung. Nach dem Ersatz des Äthers durch 60 ccm Benzol läßt man eine Lösung von 8 g (4-Oxy-3-methoxyphenyl)-N-morpholinylacetonitril zutropfen und erhitzt das Gemisch 6 Stunden unter Rückfluß, zersetzt es anschließend mit Eis und Salzsäure, trennt die Benzolschicht ab, die man verwirft, gibt zur wäßrigen Lösung etwas Ammoniumchlorid und dann Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion, nimmt das abgeschiedene Öl in Äther auf und trocknet die erhaltene Lösung über Natriumsulfat. Nach dem Verjagen des Lösungsmittels verbleiben 7 g des Amins (Analyse: N berechnet: 4,1%, gefunden: 4,07%), welches ein Hydrochlorid vom $F. = 176^\circ$ liefert.

Beispiel 16

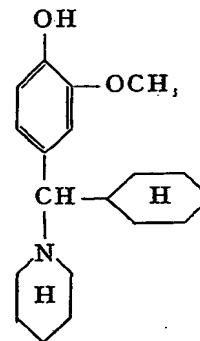
(4-Oxy-3-methoxyphenyl)-N-piperidylcyclohexylmethan

100

105

110

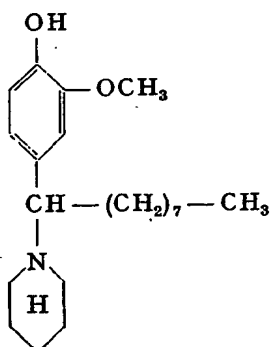
115



Die aus 3,6 g Magnesium und 18 g Cyclohexylchlorid erhaltene ätherische Grignardlösung wird mit 12,3 g (4-Oxy-3-methoxyphenyl)-N-piperidylacetonitril umgesetzt und wie im Beispiel 1 aufgearbeitet. Die nach dem Verjagen des Äthers verbleibende Base wird mittels ätherischer Salzsäure in das Hydrochlorid übergeführt. $F. = 114^\circ$ (Analyse: N berechnet: 4,15%, gefunden: 4,20%). Ausbeute 8,5 g.

Beispiel 17

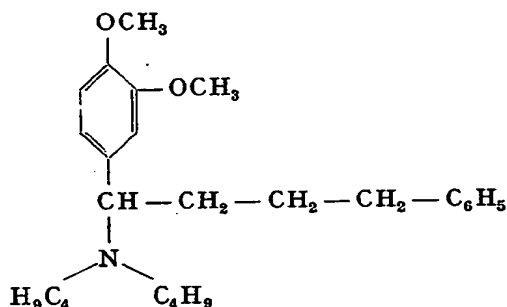
1-(4-Oxy-3-methoxyphenyl)-1-N-piperidylnonan



Zu der ätherischen Grignardlösung aus 1,8 g Magnesium und 14,5 g n-Oktylbromid gibt man 6,2 g (4-Oxy-3-methoxyphenyl)-N-piperidylacetonitril und arbeitet, wie im Beispiel 16 beschrieben. Die ölige Base (6 g) wird in das Hydrochlorid übergeführt, das bei 140° schmilzt. (Analyse: N berechnet: 3,81%, gefunden: 4%).

Beispiel 18

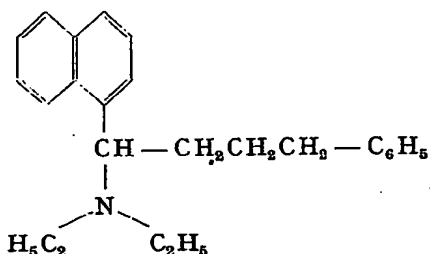
1-(3, 4-Dimethoxyphenyl)-1-dibutylamino-4-phenylbutan



Aus 1,10 g Magnesium und 9 g Phenylpropylbromid wird eine Grignardlösung bereitet, welche man mit 4,6 g (3, 4-Dimethoxyphenyl)-dibutylaminoacetonitril nach Beispiel 1 umsetzt. Man erhält 4,5 g der freien Base vom Kp._{0,4} = 210°. Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 139 bis 140°.

Beispiel 19

1-(α-Naphthyl)-1-diäthylamino-4-phenylbutan

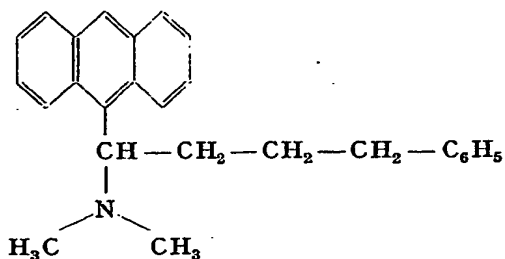


Auf die Grignardverbindung von 2,3 g Magnesium und 19,9 g Phenylpropylbromid in Äther läßt man 7,95 g α-Naphthyl-diäthylaminoacetonitril einwirken

und arbeitet die Reaktionslösung nach Beispiel 1 auf. Die Ausbeute beträgt 7 g Amin vom Kp._{0,5} = 197°. 65

Beispiel 20

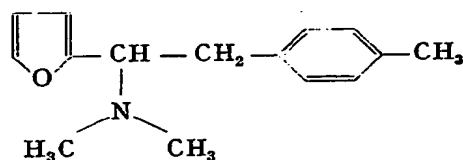
1-Anthranyl-(9)-1-dimethylamino-4-phenylbutan



Auf eine aus 1,65 g Magnesium und 13,8 g Phenylpropylbromid hergestellte ätherische Grignardlösung läßt man 6 g Anthranyl-(9)-dimethylaminoacetonitril einwirken. Nach der üblichen Aufarbeitung des Reaktionsgemisches gemäß Beispiel 1 bleibt nach dem Verjagen des Äthers die ölige Base zurück, welche in das Hydrochlorid übergeführt wird. Nach dem Umkristallisieren desselben aus Wasser erhält man gelbe Kristalle vom F. = 77 bis 78° (Analyse: N berechnet: 3,63%, gefunden: 3,53%). Ausbeute 5,5 g. 90

Beispiel 21

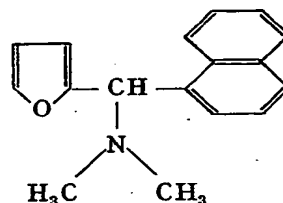
1-Furyl-(2)-1-dimethylamino-2-(4'-methylphenyl)-äthan



Die ätherische Grignardlösung aus 2,3 g Magnesium und 18,5 g p-Xylylbromid wird mit 5 g Furyl-(2)-dimethylaminoacetonitril in derselben Weise wie im Beispiel 1 umgesetzt. Das erhaltene Amin ist ein gelbliches Öl vom Kp._{0,8} = 123 bis 125°. Ausbeute 6,5 g. Schmelzpunkt des Hydrochlorids 188 bis 190°. 105

Beispiel 22

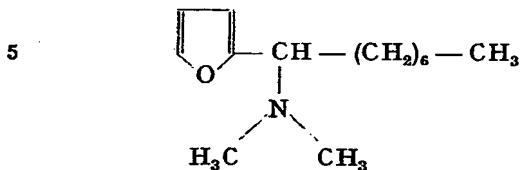
Furyl-(2)-dimethylamino-α-naphthylmethan



Die Grignardlösung aus 2,3 g Magnesium und 20,7 g α-Bromnaphthalin in Äther setzt man mit 5,7 g Furyl-(2)-dimethylaminoacetonitril, wie im Beispiel 1 angegeben, um. Das Amin vom Kp._{0,2} = 123° wird in einer Ausbeute von 5,5 g erhalten. 125

Beispiel 23

1-Furyl-(2)-1-dimethylaminooktan

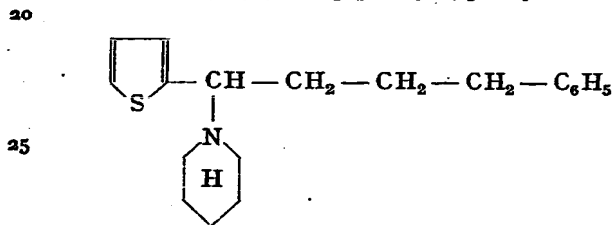


Aus 2,3 g Magnesium und 17,9 g n-Heptylbromid wird eine ätherische Grignardlösung bereitet, welche bei der Umsetzung mit 5,6 g Furyl-(2)-dimethylaminoacetonitril nach Beispiel 1 6 g der Base vom Kp_{0,25} = 80° als gelbliche Flüssigkeit liefert.

15

Beispiel 24

1-Thienyl-(2')-1-N-piperidyl-4-phenylbutan

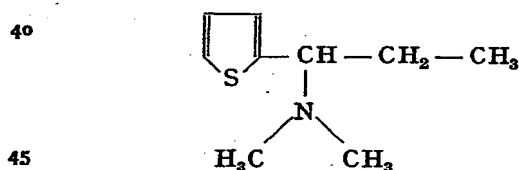


Die Grignardlösung aus 3,6 g Magnesium und 30 g Phenylpropylbromid wird wie im Beispiel 1 mit 9,8 g Thienyl-(2)-N-piperidylacetonitril umgesetzt. Man erhält das Amin als Öl vom Kp_{0,4} = 182° in einer Ausbeute von 9 g. Das Hydrochlorid schmilzt bei 162°.

30

Beispiel 25

1-Thienyl-(2)-1-dimethylaminopropan

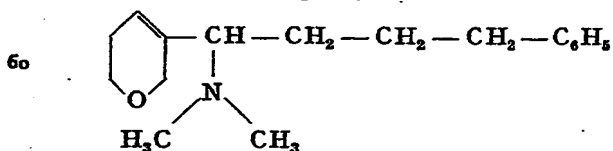


Zu der aus 2,4 g Magnesium und 10,9 g Äthylbromid hergestellten Grignardverbindung tropft man 5,5 g Thienyl-(2)-dimethylaminoacetonitril in Äther und arbeitet wie im Beispiel 1. Das Amin bildet eine farblose Flüssigkeit vom Kp_{0,25} = 47 bis 48°. Ausbeute 4,5 g. Hydrochlorid, F. = 121°.

50

Beispiel 26

1-[5, 6-Dihydropyranyl-(3)]-1-dimethylamino-4-phenylbutan

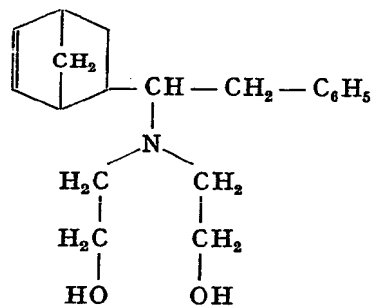


5,5 g 5, 6-Dihydropyranyl-(3)-dimethylaminoacetonitril werden mit der Grignardlösung aus 2,3 g Magnesium und 19,9 g Phenylpropylbromid in Äther, wie im Beispiel 1 geschildert, umgesetzt. Das Amin vom Kp_{0,2} = 134° entsteht in einer Ausbeute von 6,3 g als gelbliches Öl, das ein Hydrochlorid vom F. = 152° bildet.

70

Beispiel 27

1-[2, 5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl-(1)]-1-bis-(β-oxyäthyl)-amino-2-phenyläthan



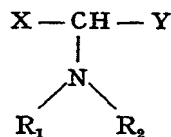
Zu der aus 4,6 g Magnesiumspänen und 25,2 g Benzylchlorid in absolutem Äther hergestellten Grignardverbindung läßt man 11,8 g [2, 5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl-(1)]-bis-(β-oxyäthyl)-aminoacetonitril, in 30 ccm absolutem Äther gelöst, zutropfen, erhitzt das Gemisch 2 Stunden unter Rückfluß und zersetzt das Reaktionsprodukt nach dem Abkühlen mit Eis und verdünnter Salzsäure. Die Ätherschicht wird abgetrennt und verworfen. Zu der wäßrigen Lösung gibt man etwas Ammoniumchlorid und dann Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion. Das abgeschiedene Öl wird in Äther aufgenommen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verjagen des Äthers verbleibt ein gelbliches viskoses Öl, das zur Reinigung kurze Zeit bei 0,1 mm auf 130° erhitzt wird. Analyse: N berechnet: 4,65%, gefunden: 4,90%.

100

105

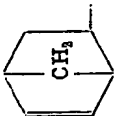



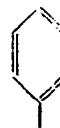
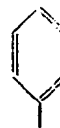
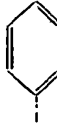
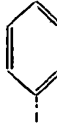


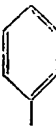
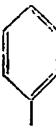


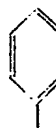
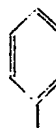
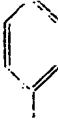
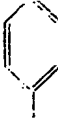
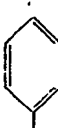
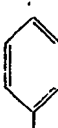
Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren kann noch eine Reihe weiterer tertiärer Amine der allgemeinen Formel

110



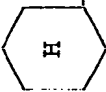


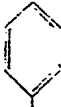


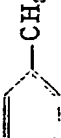



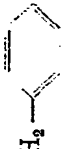
hergestellt werden, die in den folgenden Tabellen unter Angabe der Bedeutung der Substituenten X, R₁, R₂ und Y sowie der physikalische Daten erhaltenen Reaktionsprodukte, der Ausbeuten und entsprechender Hinweise auf die Art ihrer Herstellung zusammengestellt sind:




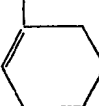

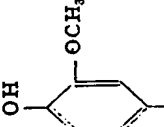



125

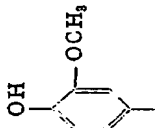




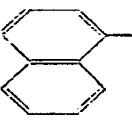

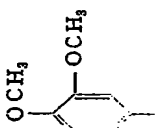


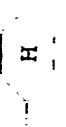
60	X	55	50	45	40	35	30	25			20	15	10	5	Her- stellungs- art	Aus- beute % der Theorie	wie im Beispiel 1	65
								Base		Hydrochlorid der Base F. ° C								
								F. ° C	Kp. ° C									
		—CH ₃	—CH ₃	—CH ₃	—CH ₃		—	—	103	0,35	191 bis 192	53	191 bis 192	53	wie im Beispiel 1	53	70	65
	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	—CH ₂ — 	—CH ₂ — 	—	—	119	0,5	182	63	182	63	desgl.	63	75	70
	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	—CH ₂ —CH ₂ — 	—CH ₂ —CH ₂ — 	—	—	135	0,8	184	50	184	50	desgl.	50	75	70
	desgl.	—CH ₂ —CH ₃	—CH ₂ —CH ₃	—CH ₂ —CH ₃			—	—	140 bis 143	1	183	50	183	50	desgl.	50	75	70
	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	—CH ₃ — 	—CH ₃ — 	—	—	153	1	163 bis 164	55	163 bis 164	55	desgl.	55	75	70
	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	—CH ₂ —CH ₂ — 	—CH ₂ —CH ₂ — 	—	—	146	0,15	146	51	146	51	desgl.	51	75	70
	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	—(CH ₂) ₃ — 	—(CH ₂) ₃ — 	—	—	165	1	152 bis 153	65	152 bis 153	65	desgl.	65	75	70
	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₃	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₃	—	—	78	0,15	122	75	122	75	desgl.	75	75	70
	desgl.	—C ₄ H ₉	—C ₄ H ₉	—C ₄ H ₉	—(CH ₂) ₃ — 	—(CH ₂) ₃ — 	—	—	154 bis 156	0,6	—	68	—	68	desgl.	68	75	70
	desgl.	—CH ₃	—CH ₃	—CH ₃			—	—	183	0,6	—	58	—	58	desgl.	58	75	70
	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	—CH ₂ — 	—CH ₂ — 	—	—	188	0,9	182 bis 183	45	182 bis 183	45	desgl.	45	75	70

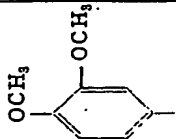
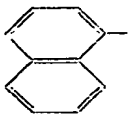

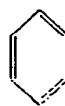

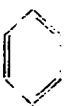
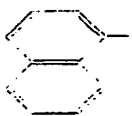
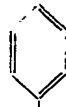
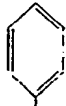
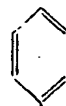
60	X	55	R ₁	50	R ₂	45	Y	Base			15	10	5
								F. °C	Kp. °C	mmHg			
		—CH ₃						—	188	0,7	179	46	wie im Beispiel 1
	desgl.	desgl.	desgl.					—	178	0,9	190 bis 192	46	desgl.
	desgl.						desgl.	—	205	0,25	—	40	desgl.
	desgl.	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₃ —	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₃ —					—	133	0,6	221	79	desgl.
	desgl.	desgl.	desgl.				—CH ₂ —	—	151 bis 152	0,5	181	70	desgl.
	desgl.	desgl.	desgl.				—CH ₂ —CH ₂ —	—	154	0,5	112	57	desgl.
	desgl.	desgl.	desgl.				—(CH ₂) ₃ —	—	165	0,6	—	58	desgl.
	desgl.	desgl.	desgl.					—	78	0,5	229	55	desgl.
	desgl.	desgl.	desgl.				—CH ₂ —CH ₃	—	82	0,2	95	91	desgl.
	desgl.	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₃ —	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₃ —					—	150	0,3	157	70	desgl.
	desgl.	desgl.	desgl.				—CH ₂ —CH ₂ —	—	152	0,6	144 bis 145	65	desgl.

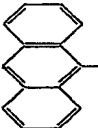

60	X	55	R ₁	50	R ₂	45	40	35	30	25	Base		20	15	10	5
								Y			F. °C	Kp. °C		Hydrochlorid der Base F. °C	Ausbeute % der Theorie	Herstellungsort
			$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$			$-(\text{CH}_2)_6-$			—	156	1,0	—	63	wie im Beispiel 1
	desgl.		desgl.								—	60	0,4	162	51	desgl.
	desgl.		desgl.					$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$			—	102 bis 103	0,5	130 bis 132	88	desgl.
	desgl.		desgl.					$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$			—	110 bis 112	0,5	132 bis 133	65	desgl.
	desgl.		desgl.					$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$			—	106	0,1	152 bis 153	87	desgl.
	desgl.		desgl.					$-(\text{CH}_2)_6-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$			—	140	0,3	—	75	desgl.
	desgl.		desgl.					$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$			—	156 bis 158	0,3	—	61	desgl.
	desgl.		$-\text{CH}_3$								—	159 bis 160	0,35	—	68	desgl.
	desgl.		desgl.		desgl.			$-(\text{CH}_2)_6-$			—	180 bis 183	0,5	—	55	desgl.
	desgl.		desgl.		desgl.						—	170 bis 172	0,2	—	50	desgl.
			desgl.		$-\text{CH}_3$			$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$			—	135 bis 136	0,7	207	81	desgl.








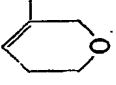
X	R ₁	R ₂	Y	Base			Hydrochlorid der Base F. °C	Aus- beute % der Theorie	Her- stellungs- art
				F. °C	Kp. °C	mmHg			
	—CH ₃	—CH ₃	—CH ₂ —CH ₂ — 	—	142 bis 143	0,65	169 bis 170	76	wie im Beispiel I
desgl.	desgl.	desgl.	—(CH ₂) ₃ — 	—	153	0,7	152 bis 153	62	desgl.
desgl.	desgl.	desgl.	—(CH ₂) ₃ —CH ₃	—	146 bis 148	0,4	147 bis 148	72	desgl.
desgl.	—CH ₂ —CH ₃	—CH ₂ —CH ₃	—CH ₂ — 	—	131 bis 132	0,8	110	53	desgl.
desgl.	desgl.	desgl.	—(CH ₂) ₃ — 	—	150 bis 152	0,7	—	56	desgl.
desgl.	desgl.	desgl.	 —CH ₃	—	122	0,2	167 bis 169	52	desgl.
desgl.	desgl.	desgl.	—CH ₂ —  —CH ₃	—	135 bis 137	0,5	140 bis 142	55	desgl.
desgl.	—CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	—CH ₃ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	—(CH ₂) ₄ — 	—	162	0,2	—	55	desgl.
desgl.	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —		—	118 bis 120	0,9	—	41	desgl.
desgl.	desgl.	desgl.	—CH ₂ — 	—	135	0,7	206	39	desgl.
desgl.	desgl.	desgl.	—CH ₂ —CH ₂ — 	—	133 bis 134	0,15	178	37	desgl.


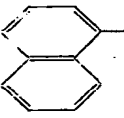









X	R ₁	R ₂	Y	Base			Hydrochlorid der Base F. °C	Aus- beute % der Theorie	Her- stellungs- art	
				F. °C	Kp. C	mmHg				
	$-\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-(\text{CH}_2)_3-$ 	—	145	0,1	171	80	wie im Beispiel 1	
desgl.	desgl.	desgl.		—	185	0,4	119 bis 121	61	desgl.	
	$-\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-(\text{CH}_2)_3-$ 	—	160 bis 162	0,5	157 bis 158	40	desgl.	
desgl.	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	desgl.	—	170 bis 172	0,5	196 bis 197	55	desgl.	
	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	desgl.	106 (aus CH_3OH)	—	—	146	45	wie im Beispiel 16	
desgl.	desgl.	desgl.	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	124° (aus Methanol)	—	—	160	65	wie im Beispiel 16	
desgl.	desgl.	desgl.	$-\text{CH}_2-$ 	—	—	—	126	48	wie im Beispiel 16	
desgl.	$-\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-(\text{CH}_2)_3-$ 	—	—	—	~160	65	desgl.	
desgl.	desgl.	desgl.	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	96	—	—	—	50	desgl.	
desgl.	$-\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$		—	—	—	207 bis 209	50	desgl.	

X	R ₁	R ₂	Y	Base			Hydrochlorid der Base F. °C	Aus- beute % der Theorie	Her- stellungs- art
				F. °C	Kp. °C	mmHg			
	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$		$-\text{CH}_2-$ 	141 (aus $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)	—	—	165	70	wie im Beispiel 16
desgl.	desgl.		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 	111 (aus $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)	—	—	186	60	desgl.
desgl.	desgl.		$-(\text{CH}_2)_3-$ 	103 bis 104	—	—	120	50	desgl.
desgl.	desgl.		$-(\text{CH}_2)_4-$ 	113 bis 114 (aus $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)	—	—	—	46	desgl.
desgl.	desgl.			160	—	—	172 (Z)	80	desgl.
desgl.	desgl.			—	140 bis 145	0,4	—	47	wie im Beispiel 1
desgl.	desgl.		$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	118	—	—	174	51	wie im Beispiel 16
	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$		—	—	—	110	90	desgl.
desgl.	desgl.	desgl.	$-(\text{CH}_2)_3-$ 	—	166 bis 168	0,1	146 bis 148	85	desgl.
desgl.	desgl.	desgl.		—	118 bis 120	0,4	—	72	wie im Beispiel 18

X	R ₁	R ₂	Y	Base		Hydrochlorid der Base F. °C	Aus- beute % der Theorie	Her- stellungs- art
				F. °C	Kp. °C			
	—CH ₃	—CH ₃		98 bis 100 (aus C ₂ H ₅ OH)	—	—	59	wie im Beispiel 16
desgl.	desgl.	desgl.	—CH ₂ —CH—  CH ₃	—	156	0,3	52	wie im Beispiel 18
desgl.	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	—(CH ₂) ₃ — 	—	215	0,6	81	wie im Beispiel 16
desgl.	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —		82	—	137	56	desgl.
desgl.	desgl.	desgl.	—(CH ₂) ₃ — 	—	200	158	66	desgl.
	CH ₂ —CH ₃	—CH ₂ —CH ₃	—CH ₂ —CH ₃ —	—	117	—	63	wie im Beispiel 19
desgl.	—CH ₃ —CH ₃ —CH ₃ —CH ₃ —	—CH ₃ —CH ₃ —CH ₃ —		—	157 bis 158	0,1	49	desgl.
desgl.	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	—CH ₂ —CH ₂ — 	—	207	—	47	desgl.
desgl.	desgl.	desgl.	—(CH ₂) ₃ — 	—	187	—	62	desgl.

60	X	55	50	45	40	35	30	25			20	15	10	5	Her- stellungs- art
								F. °C	Kp. °C	mmHg					
		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	—	—	—	—	—	130	50	wie im Beispiel 20
		$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	—	89	0,4	—	—	188	45	wie im Beispiel 1
	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	—	145	0,7	—	—	136	62	desgl.
	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	—	112 bis 114	0,15	—	—	—	51	desgl.
	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	—	85	0,15	—	—	—	66	desgl.
	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	—	96 bis 97	0,2	—	—	148 bis 149	66	desgl.
	desgl.	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	—	142	0,7	—	—	—	90	desgl.
	desgl.	$-\text{C}_4\text{H}_9$	$-\text{C}_4\text{H}_9$	$-\text{C}_4\text{H}_9$	$-\text{C}_4\text{H}_9$	$-\text{C}_4\text{H}_9$	$-\text{C}_4\text{H}_9$	—	145	0,3	—	—	—	51	desgl.
	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.	—	162	0,3	—	—	—	46	desgl.
	desgl.	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	—	125	0,3	—	—	—	67	desgl.

5	Aus- beute % der Theorie	Her- stellungs- art	Hydrochlorid der Base F. ° C	Base			Y	R ₂	R ₁	X
				F. ° C	Kp. ° C	mmHg				
	64	wie im Beispiel 1	151	—	149	0,3		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	
	80	desgl.	—	—	93 bis 94	0,2		$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	
	61	desgl.	110	—	149	0,5	$-(\text{CH}_2)_3-$	desgl.	desgl.	desgl.
	61	desgl.	—	—	120	0,2	$-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3$ 	desgl.	desgl.	desgl.
	62	desgl.	211	—	—	—		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	desgl.
	59	desgl.	120	—	175	0,2	$-(\text{CH}_2)_3-$	$-\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	desgl.
	95	desgl.	—	—	88 bis 90	0,25	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	desgl.
	70	desgl.	232	—	110	0,2		$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	
	63	desgl.	—	—	50	0,4	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	desgl.	desgl.	desgl.

X	R ₁	R ₂	Y	Base		Hydrochlorid der Base F. °C	Aus- beute % der Theorie	Her- stellungs- art	
				F. °C	Kp. °C				
	—CH ₃	—CH ₃	—(CH ₂) ₆ —CH ₃	—	101	—	68	wie in Beispiel 1	65
desgl.	desgl.	desgl.		—	157 bis 158	—	65	desgl.	70
desgl.	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —		—	153 bis 156	—	60	desgl.	75
desgl.	desgl.	desgl.		—	138 bis 139	—	50	desgl.	
	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	—CH ₂ — 	—	142 bis 143	212	61	desgl.	
desgl.	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	desgl.	—	170 bis 172	—	65	desgl.	
	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —O—CH ₂ —CH ₂ —	—CH ₂ —CH ₂ —O—CH ₂ —CH ₂ —	—(CH ₂) ₃ — 	—	165 bis 166	—	55	desgl.	
	desgl.	desgl.	desgl.	—	166 bis 167	—	50	desgl.	
	—CH ₃	—CH ₂ —CH ₂ —OH	—CH ₂ — 	—	137 bis 138	—	60	desgl.	

Die quaternären Ammoniumsalze können beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

Beispiel 28

5 1-[2, 5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl-(1)]-
1-diäthylamino-4-phenylbutan-jodmethylat
3 g 1-[2, 5-Endomethylencyclohexen-(3)-yl-(1)]-
1-diäthylamino-4-phenylbutan werden in 10 ccm
wasserfreiem Aceton gelöst, mit 2 g Methyljodid ver-
10 setzt und 4 Stunden schwach erwärmt. Während
des Erwärmens beginnt das Salz auszukristallisieren,
das durch Zugabe von etwas Äther ausgefällt wird.
F. = 158°.

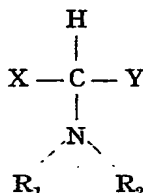
15 In entsprechender Weise werden das [2, 5-Endo-
methylencyclohexen-(3)-yl-(1)]-N-pyrrolidylphenylme-
thanmethojodid (F. = 162 bis 163°) sowie das 1-Cy-
clohexyl-1-dimethylamino-4-phenylbutan-jodmethylat
(F. = 195 bis 196°) erhalten.

Beispiel 29

20 1-Cyclohexyl-1-dimethylamino-3-phenylpropan-
brombenzylat
1 g 1-Cyclohexyl-1-dimethylamino-3-phenylpropan
in wenig Aceton gelöst, erhitzt man im Wasserbad
mit 3 g Benzylbromid. Nach kurzer Zeit erstarrt
25 der Kolbeninhalt kristallin. Man verreibt die Masse
mit Aceton, saugt sie ab und wäscht sie mit Äther.
Man erhält farblose Kristalle vom F. = 188 bis 189°.

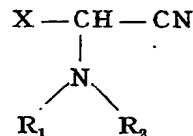
PATENTANSPRÜCHE:

30 1. Verfahren zur Herstellung von therapeutisch
wirksamen tertiären Aminen der allgemeinen Formel



40 in der X einen 2, 5-Endomethylencyclohexen-
(3)-yl-(1)-, Cyclohexyl-, Cyclohexenyl-, 4-Oxy-

3-methoxyphenyl-, 3, 4-Dimethoxyphenyl-, Naph-
thyl-, Anthranyl-, Furyl-, Thienyl- oder einen
5, 6-Dihydropyranylrest und R₁ und R₂ eine 45
Alkyl-, Oxyalkyl-, Cycloalkyl-, Aryl- oder Aralkyl-
gruppe bedeuten, in der R₁ und R₂ gleich oder ver-
schieden sein oder auch zusammen mit dem Stick-
stoffatom einen gegebenenfalls ein weiteres Hetero-
atom enthaltenden heterocyclischen Ring, z. B. 50
den Pyrrolidin-, Piperidin- oder Morpholinring,
bedeuten können, und Y eine Alkyl-, Cycloalkyl-,
Aryl- oder Aralkylgruppe sein kann und die Aryl-
und Aralkylgruppen auch substituiert sein können,
dadurch gekennzeichnet, daß man tertiäre α-Amino- 55
acetonitrile der Formel



in an sich bekannter Weise mit Organomagnesium-
halogeniden der Formel Y — Mg — Hal, in denen
X, R₁, R₂ und Y die oben angegebene Bedeutung 65
besitzen, in Gegenwart von Lösungsmitteln um-
setzt und gegebenenfalls die erhaltenen Reaktions-
produkte in an sich bekannter Weise in quaternäre
Ammoniumverbindungen überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekenn- 70
zeichnet, daß als Lösungsmittel Äther, Benzol
oder Benzol-Tetrahydrofuran verwendet wird.

3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, da-
durch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei der
Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels 75
durchgeführt wird.

In Betracht gezogene Druckschriften:

J. Chem. Soc., 1931, S. 2568; 80
J. Am. Chem. Soc., Bd. 72, 1950, S. 358;
deutsche Patentschrift Nr. 764 598;
Dunlop-Peters, The Furans, 1953, S. 235 bis 248;
deutsche Patentanmeldung St 2490 IVb/12 o.

THIS PAGE BLANK (USPTO)